

**THIS PAGE IS INSERTED BY OIPE SCANNING
AND IS NOT PART OF THE OFFICIAL RECORD**

Best Available Images

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

BLACK BORDERS

TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT

BLURRY OR ILLEGIBLE TEXT

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLORED PHOTOS HAVE BEEN RENDERED INTO BLACK AND WHITE

VERY DARK BLACK AND WHITE PHOTOS

UNDECIPHERABLE GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE THE BEST AVAILABLE
COPY. AS RESCANNING *WILL NOT*
CORRECT IMAGES, PLEASE DO NOT
REPORT THE IMAGES TO THE
PROBLEM IMAGE BOX.**

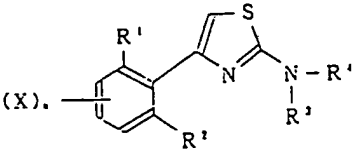
PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

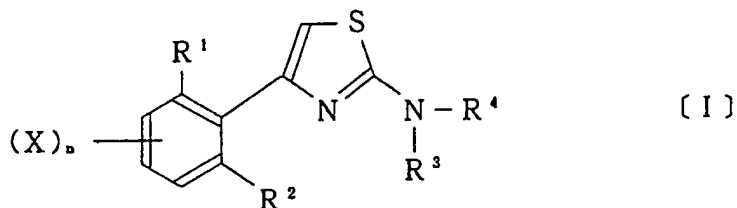


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|---|--|---|
| (51) 国際特許分類 5 C07D 277/42, 277/44, 277/46 C07D 277/48, A61K 31/425 C07D 417/12 | A1 | (11) 国際公開番号 WO 94/01423 (43) 国際公開日 1994年1月20日 (20.01.1994) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP93/00926 (22) 国際出願日 1993年7月6日 (06. 07. 93) (30) 優先権データ 特願平4/201787 1992年7月7日 (07. 07. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本曹達株式会社 (NIPPON SODA CO., LTD.) (JP/JP) 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 坂田 泉 (KUMITA, Izumi) (JP/JP) 松田 達彦 (MATSUDA, Michihiko) (JP/JP) 岩佐 孝男 (IWASA, Takao) (JP/JP) 真井 孝士 (NUKUI, Takashi) (JP/JP) 〒250-02 神奈川県小田原市高田字柳町345 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa, (JP) 野田 薫 (NODA, Kaoru) (JP/JP) 〒933 富山県高岡市向野本町300 日本曹達株式会社 高岡工場内 Toyama, (JP) 篠本 章 (HASHIMOTO, Sho) (JP/JP) 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo, (JP) | (74) 代理人 弁理士 東海裕作, 外 (TOKAI, Yusaku et al.) 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書 | |
| (54) Title : THIAZOLE DERIVATIVE (54) 発明の名称 チアゾール誘導体 <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> (57) Abstract A novel thiazole derivative represented by general formula (I), having excellent antibacterial and insecticidal activities, and a process for producing the same, wherein R ¹ , R ² and X may be the same or different from one another and each represents halogen, alkyl, alkoxy or alkylthio, n represents 0, 1, 2, or 3, R ³ represents hydrogen or an amino-protecting group, and R ⁴ represents phenyl, pyridyl or cycloalkyl, each of which may be substituted. | | |

(57) 要約

本発明は一般式〔I〕で表される優れた抗菌活性、殺虫活性を有する新規チアゾール誘導体及びその製法である。



〔式中、 R^1 、 R^2 及び X は同一又は相異なって、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルチオ基を表し、
 n は 0、1、2 又は 3 を表し、
 R^3 は水素原子又はアミノ基の保護基を表し、
 R^4 は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジル基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を表す〕

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB パルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CN 中国

CS チェッコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国

KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュー・ジージーランド

PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
UZ ウズベキスタン共和国
VN ヴェトナム

明 細 書

チアゾール誘導体

技術分野：

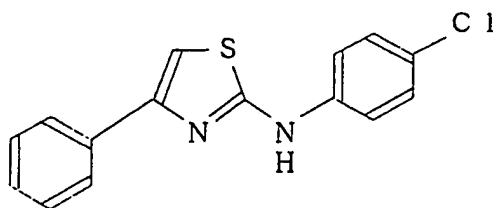
本発明は、新規なチアゾール誘導体、その製法に関する。

技術背景：

近年、ペニシリンおよびセファロスポリン誘導体等の抗生物質が目覚ましい勢いで研究開発され、グラム陽性またはグラム陰性の病原細菌による感染症に対して著効を示す薬剤が次々と発売されている。一方、それに伴い難治性深存性皮膚真菌症や内臓真菌症は増加の一途を辿っているが、現在市販の抗真菌剤は副作用の故に適応が制限されている。したがって、人畜に無害で副作用が少ない抗真菌性薬物の開発が待たれている。

また多年にわたる殺虫剤の研究開発によって多くの薬剤、例えばパラチオン、マラチオン等の有機リン系殺虫剤、カルバリル、メソミル等のカーバメイト系殺虫剤などが開発され実用化されて来た。これら殺虫剤が農業の生産向上に果たした役割は極めて大きいが近年、これらの殺虫剤の中には残留、蓄積環境汚染等の問題から使用が規制されたり、長期使用の結果として抵抗性害虫を発生せしめたものが出て来ている。従って、これら抵抗性害虫をはじめ各種害虫に卓越した殺虫特性を有し、安全に使用できる新規薬剤の開発が要望されている。

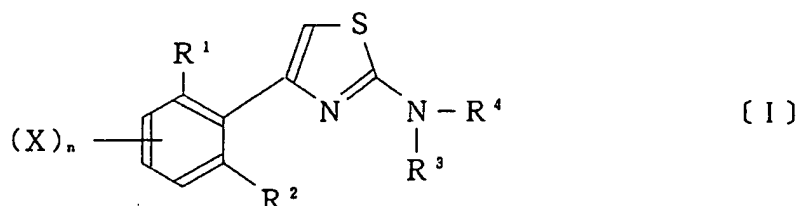
尚、本発明化合物に類似の化合物として次の化合物があり、抗菌活性を示すことが記載されている〔(Biochemical Pharmacology, 11, 271-297 (1962))〕。



本発明の目的は工業的に有利に合成でき、効果が確実で安全に使用できる抗菌活性、殺虫活性を有する新規化合物を提供することにある。

発明の開示：

本発明は一般式〔I〕



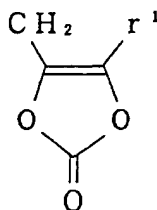
〔式中、 R^1 、 R^2 及び X は同一又は相異なって、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基又は $C_1 - C_6$ アルキルチオ基を表し、 n は 0、1、2 又は 3 を表し、

R^3 は水素原子又はアミノ基の保護基を表し、

R^4 は { $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_1 - C_6$ アルケニルオキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキニルオキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフォニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基で置換されていてもよいフェノキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいピリジルオキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基} で置換されていてもよいフェニル基、{ $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル

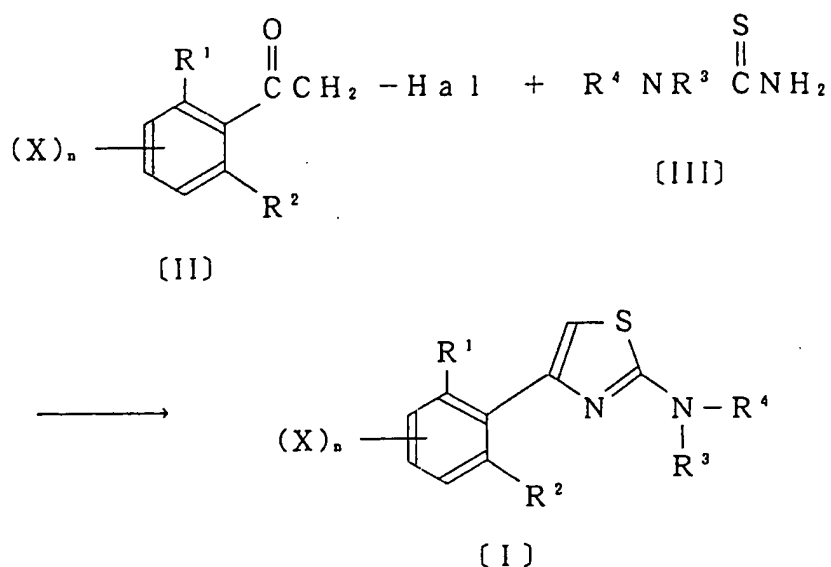
基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_1 - C_6$ アルケニルオキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキニルオキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフォニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基で置換されていてもよいフェノキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいピリジルオキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されていてもよいピリジル基又は〔 $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロゲン原子〕で置換されていてもよい $C_3 - C_7$ シクロアルキル基を表す〕で表されるチアゾール誘導体及びその製法である。

R^3 のアミノ基の保護基としては例えば、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、



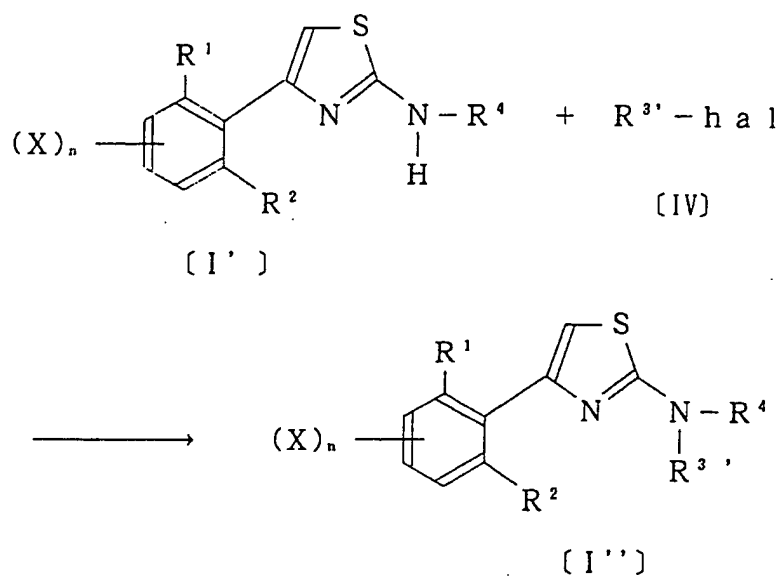
(式中、 r^1 は $C_1 - C_6$ アルキル基を表す。)、 $Cr^2r^3Or^4$ (式中、 r^2 及び r^3 は同一又は相異なって水素原子または $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、 r^4 は $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ- $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル基を表す。)、 Cor^5 (式中、 r^5 は $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基を表す。)、 $C_1 - C_6$ アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいスルファモイル基などが挙げられる。

本発明化合物の製法は次の通りである。



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 及び n は前記と同じ意味を表し、 Hal はハロゲン原子を表す。

この反応は対応するアセトフェノン誘導体をハロゲン化した、 α -ハロアセトフェノン誘導体〔II〕と対応するチオウレア〔III〕を反応させる。反応はアルコール、DMF、アセトニトリル、DMSOあるいはクロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類等の溶媒中で、場合によってはトリエチルアミン、ピリジン、 N 、 N -ジメチルアニリン、DBUなどの有機塩基または炭酸カリ、炭酸ソーダ、水酸化ナトリウム等の無機塩基存在下、室温～150℃、好ましくは60～100℃で行われる。



式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X 及び n は前記と同じ意味を表し、 R^3 はアミノ基の保護基を示し、 hal はハロゲン原子を示す。この反応は、炭酸カリ、炭酸ソーダ、水酸化ナトリウムなどの無機塩基あるいはトリエチルアミン、 DBU などの有機3級アミン類の存在下、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、 DMF 等の溶媒中、 $-20^{\circ}C \sim$ 室温、好ましくは $-5^{\circ}C \sim 5^{\circ}C$ で反応させて行われる。

いずれの場合も反応終了後は通常の後処理を行うことにより目的物を得ることができる。

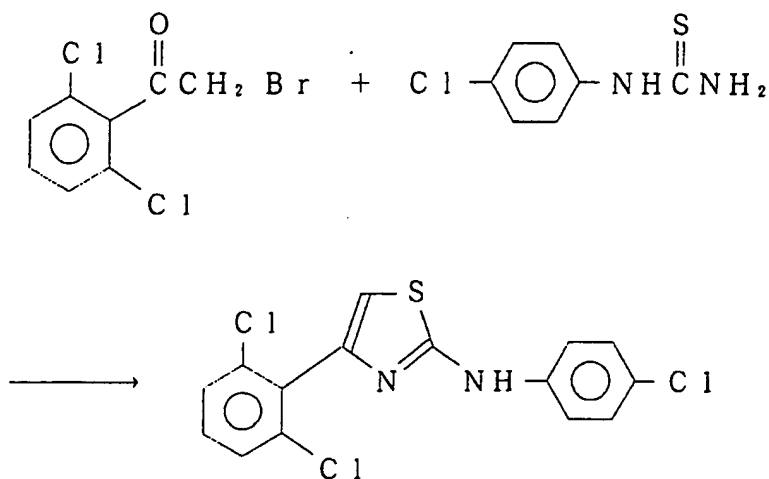
本発明化合物の構造は、IR、NMR、MASS等から決定した。

発明を実施するための最良の形態：

次に実施例を挙げ、本発明化合物を更に説明する。

实施例 1

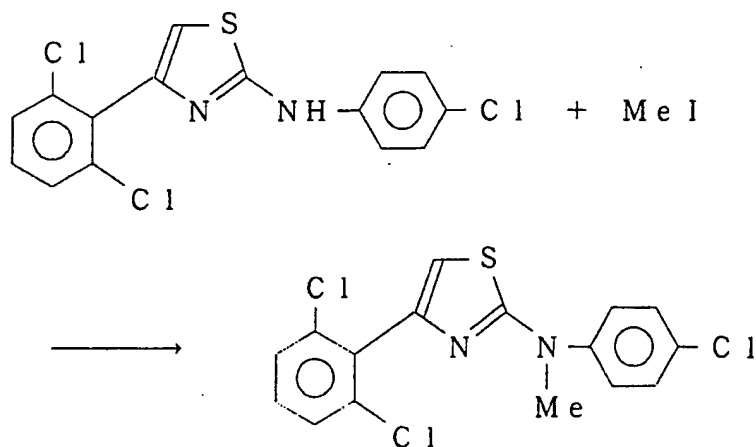
4-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニルアミノ)チア
ゾール(化合物番号24)



2, 6-ジクロロフェナシルブロマイド 8.6 g と 1-(4-クロロフェニル)チオウレア 6.0 g をエタノール 30 ml に溶解し、90℃で2時間反応させた。反応後、濃縮し析出した結晶をろ過した。水洗後、エーテルで洗浄し 4-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニルアミノ)チアゾールの結晶 2.3 g を得た。(mp. 211-213℃)

実施例 2

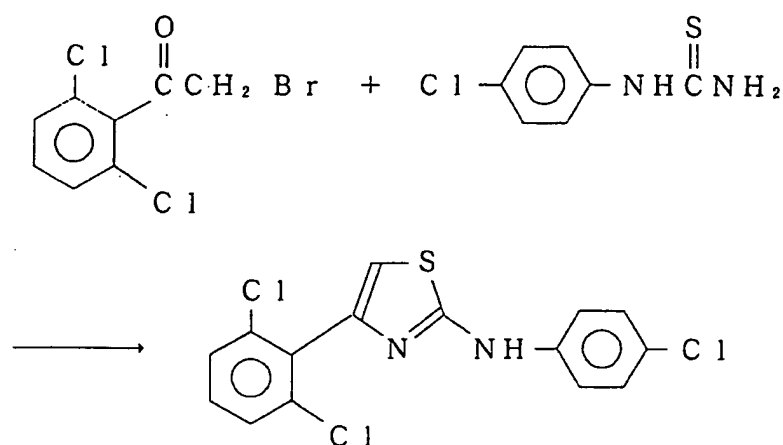
4-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-{N-メチル-(4-クロロフェニルアミノ)}チアゾール (化合物番号 63)



4-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニルアミノ)-1,3-チアゾール 1 g を DMF 20 ml に溶解し、ヨウ化メチル 0.4 g を加え 0℃ に冷却しながら水素化ナトリウムを加え 1 時間反応させ、さらに室温で 1 時間反応させた。反応物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。シリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(2,6-ジクロロフェニル)-2-{N-メチル-(4-クロロフェニルアミノ)}チアゾールの結晶 0.8 g を得た。(mp. 113-115℃)

実施例 3

4-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニルアミノ)チアゾール (化合物番号 99)



2,6-ジクロロフェナシルブロマイド 14.1 g と 1-(4-クロロフェニル)チオウレア 9.8 g をエタノール 80 ml に溶解し、90℃ で 2 時間反応させた。反応後、濃縮し析出した結晶をろ過した。水洗後、エーテルで洗浄し 4-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニルアミノ)チアゾールの結晶 14.3 g を得た。結晶を酢酸エチル 150 ml に溶解し炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で十分洗浄した。有機層を濃縮し、エタノールから再結して 4-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニルアミノ)チアゾールの結晶 12.5 g を得た。(mp. 181-183℃)

上記実施例を含めて、本発明化合物の代表例を第 1 表に示す。

第 1 表

| 化合物番号 | 構造式 | | | | | | 物理恒数 () m. p. °C |
|-------|----------------|----------------|------|---|----------------|---|----------------------|
| | R ¹ | R ² | X | n | R ³ | R ⁴ | |
| 1 | Cl | Cl | 4-Cl | 1 | H | Phenyl 2-F-4-Cl-5-OCH ₂ C≡CH | [152-154] |
| 2 | " | " | " | " | " | Phenyl 4-Cl | [195-199] |
| 3 | " | " | " | 0 | " | Phenyl 2,3,4-Cl | [190-192] |
| 4 | " | " | " | " | " | Phenyl 2,4-Cl | [172-174] |
| 5 | " | " | " | " | " | Phenyl 2,6-Cl | [262-264] |
| 6 | " | " | " | " | " | Phenyl 2-F-4-Cl | [176-178] |
| 7 | " | " | " | " | " | Phenyl 2-CF ₃ -4-Cl | [206-208] |
| 8 | " | " | " | " | " | Phenyl 2-F-4-Cl-5-OCH ₂ C≡CH | [129-131] |
| 9 | " | " | " | " | " | Phenyl 2-Me-4-Cl | [228-230] |
| 10 | " | " | " | " | " | Phenyl 2-OMe-4-Cl | [127-129] |
| 11 | " | " | " | " | " | Phenyl 3,4-Cl | [171-173] |

第 1 表 (つづき)

| 化合物 番号 | R ¹ | R ² | X | n | R ³ | R ⁴ | 物理恒数 () m. p. °C |
|-----------|----------------|----------------|---|---|----------------|--|----------------------|
| 12 | Cl | Cl | | 0 | H | Phenyl 3-Cl | [156-158] |
| 13 | " | " | | " | " | Phenyl 3-OMe | [134-136] |
| 14 | " | " | | " | " | Phenyl 3-SCH ₃ | [159-161] |
| 15 | " | " | | " | " | Phenyl 3-SO ₂ CH ₃ | [143-145] |
| 16 | " | " | | " | " | Phenyl 3-SOCH ₃ | [217-219] |
| 17 | " | " | | " | " | Phenyl 3-Cl-4-Me | [167-169] |
| 18 | " | " | | " | " | Phenyl 3-F-4-Me | [159-161] |
| 19 | " | " | | " | " | Phenyl 4-Br | [169-171] |
| 20 | " | " | | " | " | Phenyl 4-C ₃ H ₇ i | [150-152] |
| 21 | " | " | | " | " | Phenyl 4-C ₃ H ₇ n | [156-158] |
| 22 | " | " | | " | " | Phenyl 4-C ₄ H ₉ t | [228-230] |
| 23 | " | " | | " | " | Phenyl 4-CF ₃ | [174-176] |
| 24 | " | " | | " | " | Phenyl 4-Cl | [211-213] |
| 25 | " | " | | " | " | Phenyl 4-F | [159-161] |

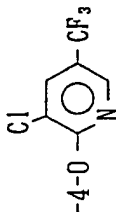
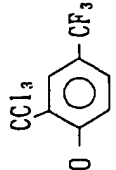


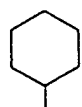
第 1 表 (つづき)

| 化合物 番号 | R ¹ | R ² | X | n | R ³ | R ⁴ | 物理恒数 () m.p. °C |
|-----------|----------------|----------------|---|---|----------------|---|---------------------|
| 26 | Cl | Cl | | 0 | H | Phenyl | [136-138] |
| 27 | " | " | | " | " | Phenyl 4-I | [191-193] |
| 28 | " | " | | " | " | Phenyl 4-Me | [174-176] |
| 29 | " | " | | " | " | Phenyl 4-NMe ₂ | [195-203] |
| 30 | " | " | | " | " | Phenyl 4-NO ₂ | [174-176] |
| 31 | " | " | | " | " | Phenyl 4-OC ₃ H ₇ i | [159-161] |
| 32 | " | " | | " | " | Phenyl 4-OCF ₃ | [143-145] |
| 33 | " | " | | " | " | Phenyl 4-OCH ₃ | [210-218] |
| 34 | " | " | | " | " | Phenyl 4-SCH ₃ | [169-173] |
| 35 | " | " | | " | " | Phenyl 4-SO ₂ CH ₃ | [220-222] |
| 36 | " | " | | " | " | Phenyl 4-SOCH ₃ | [242-246] |
| 37 | " | " | | " | " | Pyridyl-2 | [212-214] |
| 38 | " | " | | " | " | Pyridyl-2 5-Cl | [108-110] |
| 39 | " | " | | " | " | Pyridyl-2 6-Me | [213-214] |


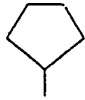
第 1 表 (つづき)

| 化合物 番号 | R ¹ | R ² | X | n | R ³ | R ⁴ | 物理恒数 [] m.p. °C |
|-----------|----------------|----------------|---|---|----------------|---|---------------------|
| 40 | Cl | Cl | | 0 | H | Pyridyl-3 6-Cl | [213-215] |
| 41 | " | " | | " | " | Pyridyl-3 6-OMe | [169-171] |
| 42 | F | F | | " | " | Phenyl | [198-200] |
| 43 | " | " | | " | " | Phenyl 2-F-4-Cl | [149-151] |
| 44 | " | " | | " | " | Phenyl 2-F-4-Cl-5-OCH ₂ C≡CH | [120-122] |
| 45 | " | " | | " | " | Phenyl 3,4-Cl | [163-164] |
| 46 | " | " | | " | " | Phenyl 4-CF ₃ | [150-152] |
| 47 | " | " | | " | " | Phenyl 4-Cl | [145-147] |
| 48 | " | " | | " | " | Phenyl 4-OCF ₃ | [160-162] |
| 49 | " | " | | " | " | Phenyl 2,5-Cl-3-CF ₃ | [207-209] |
| 50 | " | " | | " | " | Phenyl 2-F-4-OCF ₃ | [198-200] |
| 51 | " | " | | " | " | Phenyl 4-OC ₆ H ₅ | [173-175] |
| 52 | " | " | | " | " | Phenyl 4-Cl-3-CF ₃ | [48-50] |

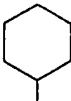
第 1 表 (つづき)

| 化合物 番号 | R ¹ | R ² | X | n | R ³ | R ⁴ | 物理恒数 [] m.p. °C |
|-----------|----------------|----------------|---|---|----------------|--|---------------------|
| 53 | F | F | | 0 | H | Phenyl 3,5-Cl-4-O-  | [253-255] |
| 54 | " | " | | " | " | Phenyl 2-F-4-O-  | |
| 55 | " | " | | " | " |  | [139-141] |
| 56 | " | " | | " | " |  | [109-111] |
| 57 | " | " | | " | " |  | [107-109] |
| 58 | Me | Me | | " | " | Phenyl 4-Cl | [224-226] |
| 59 | OMe | OMe | | " | " | Phenyl 4-Cl | [118-121] |
| 60 | " | " | | " | " | Phenyl 4-NMe ₂ | [153-154] |
| 61 | F | SMe | | " | " | Phenyl 4-Cl | [149-151] |

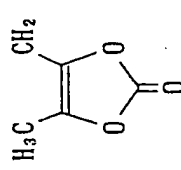
第 1 表 (つづき)

| 化合物 番号 | R ¹ | R ² | X | n | R ³ | R ⁴ | 物理恒数 () m.p. °C |
|-----------|----------------|----------------|------|---|----------------|---|--|
| 62 | Cl | Cl | 3-Br | 1 | H | Phenyl 4-Cl | [186-189] |
| 63 | " | " | | 0 | Me | Phenyl 4-Cl | [113-115] |
| 64 | " | " | | " | " | Phenyl | [178-185] |
| 65 | " | " | | " | " | Phenyl 4-OC ₃ H ₇ , i | [76-78] |
| 66 | F | F | | " | " | Phenyl | [89-90] |
| 67 | " | " | | " | " | Phenyl 2-F-4-Cl | [78-80] |
| 68 | " | " | | " | " | Phenyl 4-CF ₃ | [100-102] |
| 69 | " | " | | " | " | Phenyl 4-Cl | [59-60] |
| 70 | " | " | | " | " | Phenyl 4-OCF ₃ | [59-61] |
| 71 | " | " | | " | " | Phenyl 2-F-4-OCF ₃ | [110-112] |
| 72 | " | " | | " | " |  | ²⁴ n _D 1.5859 |
| 73 | " | " | | " | " |  | ²³ n _D 1.5865 |

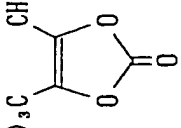
第 1 表 (つづき)

| 化合物 番号 | R ¹ | R ² | X | n | R ³ | R ⁴ | 物理恒数 [] m. p. °C |
|-----------|----------------|----------------|------|---|------------------------------------|---|--|
| 74 | F | F | | 0 | Me |  | ²⁴ n _D 1.5787 |
| 75 | " | " | | " | CH ₃ OCH ₂ | Phenyl | [76-78] |
| 76 | " | Cl | | " | H | Phenyl 4-Cl | [135-136] |
| 77 | " | " | | " | Me | Phenyl 4-Cl | [55-56] |
| 78 | " | F | | " | H | Phenyl 4-OPhenyl | [173-175] |
| 79 | " | Cl | | " | " | Phenyl 4-OCF ₃ | [123-125] |
| 80 | " | " | | " | Me | Phenyl 4-OCF ₃ | [78-80] |
| 81 | OMe | OMe | 3-Cl | 1 | H | Phenyl 4-Cl | |
| 82 | " | " | | 0 | Me | " | [111-113] |
| 83 | " | " | | " | CH ₃ CO | " | [156-158] |
| 84 | " | " | | " | C ₂ H ₅ OCO | " | [150-152] |
| 85 | " | " | | " | CH ₂ =CHCH ₂ | " | アモルファス |
| 86 | " | " | | " | C ₂ H ₅ NHCO | " | [127-129] |

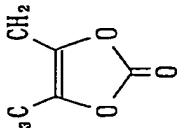
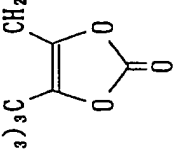
第 1 表 (つづき)

| 化合物 番号 | R ¹ | R ² | X | n | R ³ | R ⁴ | 物理恒数 [] m. p. °C |
|-----------|----------------|----------------|---|---|---|----------------|----------------------|
| 87 | OMe | OMe | | 0 | (CH ₃) ₃ CCOOCH ₂ | Phenyl 4-Cl | [51-53] |
| 88 | " | " | | " | CH ₃ COOCH ₂ | " | |
| 89 | " | " | | " | C ₂ H ₅ COOCH ₂ | " | |
| 90 | " | " | | " | (CH ₃) ₂ NCH ₂ COOCH ₂ | " | |
| 91 | " | " | | " | CH ₃ COOCH(CH ₃) | " | |
| 92 | " | " | | " | C ₂ H ₅ OCOOCH ₂ | " | |
| 93 | " | " | | " | C ₂ H ₅ OCOOCH(CH ₃) | " | |
| 94 | " | " | | " | C ₂ H ₅ OCH ₂ | " | |
| 95 | " | " | | " | (CH ₃) ₂ NSO ₂ | " | |
| 96 | " | " | | " |  | " | |

第 I 表 (つづき)

| 化合物 番号 | R ¹ | R ² | X | n | R ³ | R ⁴ | 物理恒数 () m. p. °C |
|-----------|----------------|----------------|---|---|---|----------------|----------------------|
| 97 | OMe | OMe | | 0 | (CH ₃) ₃ C CH ₂  | Phenyl 4-Cl | |
| 98 | " | " | | " | H | " | [191-193] |
| 99 | Cl | Cl | | " | " | " | [181-183] |
| 100 | " | " | | " | CH ₃ CO | " | [98-100] |
| 101 | " | " | | " | C ₂ H ₅ OCO | " | [156-158] |
| 102 | " | " | | " | CH ₂ =CHCH ₂ | " | |
| 103 | " | " | | " | C ₂ H ₅ NHCO | " | [161-163] |
| 104 | " | " | | " | (CH ₃) ₃ CCOOCH ₂ | " | アモルファス |
| 105 | " | " | | " | CH ₃ COOCH ₂ | " | |
| 106 | " | " | | " | C ₂ H ₅ COOCH ₂ | " | |
| 107 | " | " | | " | (CH ₃) ₂ NCH ₂ COOCH ₂ | " | |

第 1 表 (つづき)

| 化合物 番号 | R ¹ | R ² | X | n | R ³ | R ⁴ | 物理恒数 [] m. p. °C |
|-----------|----------------|----------------|---|---|---|----------------|----------------------|
| 108 | Cl | Cl | | 0 | CH ₃ COOCH(CH ₃) | Phenyl 4-Cl | |
| 109 | " | " | | " | C ₂ H ₅ OCOCH ₂ | " | |
| 110 | " | " | | " | C ₂ H ₅ OCOCH(CH ₃) | " | |
| 111 | " | " | | " | C ₂ H ₅ OCH ₂ | " | アモルファス |
| 112 | " | " | | " | (CH ₃) ₂ NSO ₂ - | " | [93-95] |
| 113 | " | " | | " |  | " | |
| 114 | " | " | | " |  | " | |

本発明化合物は、優れた抗菌活性を示す。また本発明化合物には、殺虫活性、水棲生物に対する防汚効果または抗高脂血症作用を示すものもある。

本発明化合物を含有する抗真菌剤はヒトに包含されるカビ、酵母等の真菌の関与する真菌症、哺乳動物を治療する真菌症治療薬として有用である。

抗真菌剤として使用する目的で軟膏剤、乳剤、懸濁液剤、粉剤、液剤、チンキ剤、エアゾル剤、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤等であって、公知の抗真菌剤と同様の各種剤形で使用することができる。用量は病気の重さ、患者の体重および当業者が認める他の因子によって変化させればよい。本発明化合物は生理学的に認められるベヒクル、担体、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定剤、香味剤等と共に通常の単位用量形態で混和される。これらの組成物または製剤における活性物質の量は指示された範囲の適当な用量が得られるようにするものである。

錠剤、カプセル剤等の混和する事のできる具体的な薬剤は例えばアラビアゴム等の結合剤、微晶性セルロース等の賦形剤、アルギン酸等の膨化剤、ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、ナトリウムデソキシコレート等の溶解補助剤、ショ糖等の甘味剤、ペパーミント等の香味剤などが挙げられ、調剤単位形態がカプセルである場合には上記タイプの材料に更に油脂等の液状単体を含有することができる。種々の他の材料は被覆剤として、または調剤単位の物理的形態を別な方法で変化させるために存在させることができる。例えば、錠剤はシェラック、ショ糖またはその両方で被覆することができる。シロップまたはエリキシルは活性化化合物、甘味剤としてショ糖、防腐剤としてメチルおよびプロピルパラペン、色素およびチェリー香味のような香味剤を含有することができる。

注射のための無菌組成物は注射用水のようなベヒクル中の活性物質、ゴマ油等の天然産出植物油またはエチルオレート等の合成脂肪ベヒクルを溶解または懸濁させる通常の製薬実施にしたがって処方することができる。緩衝剤、防腐剤、酸化防止剤等が必要に応じて結合することができる。

本発明化合物を農薬として実際に施用する際には他成分を加えず純粋な形で使用できるし、また農薬として使用する目的で一般の農薬のとり得る形態、即ち、

水和剤、粒剤、粉剤、乳剤、水溶剤、懸濁剤等の形態で使用することもできる。添加剤および担体としては固型剤を目的とする場合は、大豆粉、小麦粉等の植物性粉末、珪藻土、燃灰石、石こう、タルク、パイロフィライト、クレイ、鉱物油、植物油等の鉱物性微粉末が使用される。液体の剤型を目的とする場合は、ケロシン、鉱油、石油、ソルベントナフサ、キシレン、シクロヘキサン、シクロヘキサノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アルコール、アセトン、鉱物油、植物油、水等を溶剤として使用する。これらの製剤において均一かつ安定な形態をとるために、必要ならば界面活性剤を添加することもできる。このようにして得られた水和剤、乳剤は水で所定の濃度に希釈して懸濁液あるいは乳濁液として、粉剤・粒剤はそのまま植物に散布する方法で使用される。

次に、本発明の農薬組成物の実施例を若干示すが、添加物及び添加割合は、これら実施例に限定されるべきものではなく、広い範囲に変化させることが可能である。製剤実施例中の部は重量部を示す。

実施例 4 水和剤

| | |
|-----------------|-----|
| 本発明化合物 | 40部 |
| 珪藻土 | 53部 |
| 高級アルコール硫酸エステル | 4部 |
| アルキルナフタレンスルホン酸塩 | 3部 |

以上を均一に混合して微細に粉碎すれば、有効成分40%の水和剤を得る。

実施例 5 乳剤

| | |
|----------------------|-----|
| 本発明化合物 | 30部 |
| キシレン | 33部 |
| ジメチルホルムアミド | 30部 |
| ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテル | 7部 |

以上を混合溶解すれば、有効成分30%の乳剤を得る。

実施例 6 粉剤

| | |
|--------|-----|
| 本発明化合物 | 10部 |
|--------|-----|

| | |
|----------------------|-----|
| タルク | 89部 |
| ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテル | 1部 |

以上を均一に混合して微細に粉碎すれば、有効成分10%の粉剤を得る。

実施例7 粒剤

| | |
|----------------------|-----|
| 本発明化合物 | 5部 |
| クレー | 73部 |
| ベントナイト | 20部 |
| ジオクチルスルホサクシネートナトリウム塩 | 1部 |
| リン酸ナトリウム | 1部 |

以上をよく粉碎混合し、水を加えてよく練り合わせた後、造粒乾燥して有効成分5%の粒剤を得る。

実施例8 懸濁剤

| | |
|--------------------|-------|
| 本発明化合物 | 10部 |
| リグニンスルホン酸ナトリウム | 4部 |
| ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム | 1部 |
| キサントガム | 0.2部 |
| 水 | 84.8部 |

以上を混合し、粒度が1ミクロン以下になるまで湿式粉碎すれば、有効成分10%の懸濁剤を得る。

なお、本発明化合物は単独でも十分有効であることは言うまでもないが、効力が不十分もしくは弱い病害又は有害昆虫、ダニに対しては各種の殺菌剤や殺虫・殺ダニ剤の1種又は2種以上と混合して使用することも出来る。

本発明化合物と混合して使用出来る殺菌剤、殺虫剤、殺ダニ剤、植物生長調節剤の代表例を以下に示す。

〔殺菌剤〕

キャプタン、フォルペット、チウラム、ジネブ、マンネブ、マンゴゼブ、プロピネブ、ポリカーバメート、クロロタロニル、キントーゼン、キャプタホル、イ

プロジオン、プロサイミドン、ビンクロゾリン、フルオロイミド、サイモキサニル、メプロニル、フルトラニル、ペンシクロン、オキシカルボキシ、ホセチルアルミニウム、プロパモカーブ、トリアジメホン、トリアジメノール、プロピコナゾール、ジクロブトラゾール、ビテルタノール、ヘキサコナゾール、マイクロブタニル、フルシラゾール、エタコナゾール、フルオトリマゾール、フルトリアフェン、ペンコナゾール、ジニコナゾール、サイプロコナゾール、フェナリモール、トリフルミゾール、プロクロラズ、イマザリル、ペフラゾエート、トリデモルフ、フェンプロピモルフ、トリホリン、ブチオベート、ピリフェノックス、アニラジン、ポリオキシ、メタラキシル、オキサジキシル、フララキシル、イソプロチオラン、プロベナゾール、ピロールニトリン、ブラストサイジンS、カスガマイシン、バリダマイシン、硫酸ジヒドロストレプトマイシン、ベノミル、カルベンダジム、チオファネートメチル、ヒメキサゾール、塩基性塩化銅、塩基性硫酸銅、フェンチンアセテート、水酸化トリフェニル錫、ジエトフェンカルブ、メタスルホカルブ、キノメチオナート、ビナパクリル、レシチン、重曹、ジチアノン、ジノカップ、フェナミノスルフ、ジクロメジン、グアザチン、ドジン、I B P、エディフェンホス、メパニピリム、フェリムゾン、トリクラミド、メタスルホカルブ、フルアジナム、エトキノラック、ジメトモルフ、ピロキロン、テクロフタラム、フサライド。

〔殺虫・殺ダニ剤〕

クロルベンジレート、フェニソプロモレート、ジコホル、クロルジメホルム、アミトラズ、B P P S、P P P S、ベンゾメート、ヘキシチアゾクス、酸化フェンブタスズ、ポリナクチン、C P C B S、テトラジホン、イソキサチオン、アベルメクチン、多硫化石灰、クロフェンテジン、フルベンズミン、フルフェノクスロン、シヘキサチン、ピリダベン、フェンピロキシメート、フェンチオン、フェニトロチオン、ダイアジノン、クロルピリホス、E S P、バミドチオン、フェントエート、ジメトエート、ホルモチオン、マラチオン、トリクロルホン、チオメトン、ホスメット、ジクロルボス、アセフェート、E P B P、メチルパラチオン

オキシジメトンメチル、エチオン、ピラクロホス、モノクロトホス、メソミル、モノクロトホス、アルディカーブ、プロポキスル、BPMC、MTMC、カルバリル、カルタップ、カルボスルファン、ベンフラカルブ、ピリミカーブ、エトフェンカルブ、フェノキシカルブ、ペルメトリン、シペルメトリン、デカメスリン、フェンバレート、フェンプロパトリン、ピレトリン、アレスリン、テトラメスリン、レスメスリン、ジメスリン、プロパスリン、ビフェンスリン、プロスリン、フルバリネート、シフルスリン、シハロトリン、フルシトリネート、エトフェンプロックス、シクロプロトリン、トラロメトリン、シラネオフアン、ジフルベンズロン、クロルフルアズロン、トリフルムロン、テフルベンズロン、ブプロフェジン、機械油。

〔植物生長調節剤〕

ジベレリン類（例えばジベレリンA₃、ジベレリンA₄、ジベレリンA₇）IAA、NAA。

産業上の利用可能性：

試験例 1

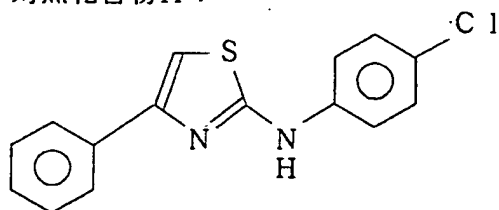
抗菌試験 1

96穴マイクロプレートを使用して、液体培地法によりMIC（最少生育阻止濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）をもとめた。DMSOに溶解した化合物をサブローグルコース培地で、DMSOの濃度が1%をこえないように希釈した。Trichophyton mentagrophytes（白癬菌）の孢子懸濁液（20～50万孢子/ ml ）を接種し、3～7日後にマイクロプレート用光度計で450nmにおける吸光度を測定し、0.02以下になった時の濃度をMICとした。その結果を第2表に示す。

第 2 表

| 化合物番号 | M I C (ppm) |
|---------|-------------|
| 2 | 0.1 |
| 6 | 0.03 |
| 11 | 0.1 |
| 12 | 0.1 |
| 14 | 0.3 |
| 17 | 0.3 |
| 18 | 0.1 |
| 19 | 0.03 |
| 20 | 0.1 |
| 21 | 0.1 |
| 23 | 0.03 |
| 24 | 0.03 |
| 25 | 0.1 |
| 27 | 0.03 |
| 28 | 0.1 |
| 31 | 0.3 |
| 32 | 0.03 |
| 33 | 0.3 |
| 34 | 0.1 |
| 40 | 0.3 |
| 41 | 0.1 |
| 47 | 0.1 |
| 58 | 0.1 |
| 59 | 0.01 |
| 61 | 0.1 |
| 対照化合物 A | 1 |

対照化合物 A :



試験例 2

抗菌試験 2

96穴マイクロプレートを使用して、液体培地法によりMIC（最少生育阻止

濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$) をもとめた。DMSO に溶解した化合物をポテトデキストロース培地で、DMSO の濃度が 1 % をこえないように希釈した。Botrytis cinerea (インゲン灰色かび病菌) 孢子懸濁液 (20 ~ 50 万孢子 / ml) を接種し、3 ~ 7 日後にマイクロプレート用光度計で 450 nm における吸光度を測定し、0.02 以下になった時の濃度を MIC とした。その結果を第 3 表に示す。

第 3 表

| 化合物番号 | MIC (ppm) |
|---------|-----------|
| 2 | 1 |
| 7 | 3 |
| 11 | 30 |
| 19 | 10 |
| 23 | 30 |
| 24 | 1 |
| 25 | 100 |
| 27 | 7 |
| 28 | 30 |
| 32 | 100 |
| 34 | 10 |
| 58 | 2 |
| 59 | 10 |
| 対照化合物 A | 活性なし |

対照化合物 A : 第 2 表の対照化合物 A と同じ

試験例 3 ワタアブラムシに対する効力

3 寸鉢に播種した発芽後 10 日を経過したキュウリにワタアブラムシ成虫を小筆を用いて接種した。1 日後に成虫および傷害虫を取り除いて、産下された若虫に前記薬剤の実施例 5 に示された乳剤の処方に従い化合物濃度が 125 ppm に

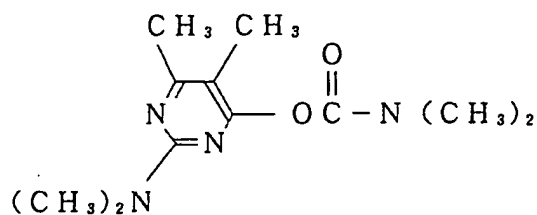
なるように水で希釈した薬液を散布した。温度 25℃、湿度 65% の恒温室内に置き、6 日後に生虫数を数え、殺虫率を求めた。結果を第 4 表に示した。

第 4 表

| 化合物番号 | 6 日後殺虫率 1 2 5 ppm |
|---------|-------------------|
| 4 2 | 1 0 0 (%) |
| 6 4 | 9 8 |
| 6 6 | 1 0 0 |
| 7 5 | 1 0 0 |
| 8 0 | 8 5 |
| 対照化合物 A | 0 |
| " B | 4 0 |

対照化合物 A : 第 2 表の対照化合物 A と同じ

" B : ピリミカーブ



試験例 4 アワヨトウに対する効力

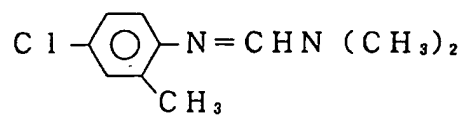
前記薬剤の実施例 4 に示された水和剤の処方に従い、化合物濃度が 1 2 5 ppm になるように水で希釈した。その薬液中にトウモロコシ葉を 30 秒間浸し、風乾後、アワヨトウ 3 令幼虫 5 頭入っているシャーレにその葉を入れた。ガラス蓋をして温度 25℃、湿度 65% の恒温室内に置き、5 日後に殺虫率を調べた。2 反復である。結果を第 5 表に示した。

第 5 表

| 化合物番号 | 5 日後殺虫率 1 2 5 ppm |
|---------|-------------------|
| 2 3 | 8 0 (%) |
| 3 2 | 9 0 |
| 4 3 | 1 0 0 |
| 4 6 | 1 0 0 |
| 4 7 | 1 0 0 |
| 4 8 | 1 0 0 |
| 5 0 | 1 0 0 |
| 5 1 | 8 0 |
| 5 3 | 1 0 0 |
| 6 7 | 1 0 0 |
| 6 8 | 8 0 |
| 7 0 | 9 0 |
| 7 1 | 1 0 0 |
| 7 6 | 8 0 |
| 7 8 | 8 0 |
| 7 9 | 1 0 0 |
| 8 0 | 1 0 0 |
| 対照化合物 A | 0 |
| " B | 4 0 |

対照化合物 A : 第 2 表の対照化合物 A と同じ

" B : クロルジメフォルム



試験例5 モルモットの実験的白癬に対する治療効果

13週令のモルモットの背部の左右に一ヶ所ずつ2cm角の菌接種部位を設け、ガムテープを用い、抜毛と皮膚角質層の剝離を行った。ついで、Trichophyton mentagrophytesの孢子懸濁液(2×10^7 分生子/ml) 0.05mlを塗布接種した。接種後4日目から治療を開始し、液剤0.1ml/animal/dayの塗布と皮膚病変の観察を16日目まで続けた。18日目に解剖を行い、菌接種部位の皮膚につき菌培養を実施した。その結果を第6表に示す。

第 6 表

| 群 | 治療濃度 | 治療部位数 | 最終観察日の皮膚病変の平均スコアと標準偏差 | 菌陽性を示した皮膚小片数/総皮膚小片数(%) |
|----------------|------|-------|-------------------------|------------------------------|
| 化合物番号99 治療群 | 0.3% | 5 | 0.2 ± 0.2 ⁺⁺ | 2 / 60(3.3) ^{***} |
| | 1.0% | 5 | 0.2 ± 0.2 ⁺⁺ | 1 / 60(1.7) ^{***} |
| 無処置対照群 | - | 5 | 4.0 ± 0.0 | 60 / 60(100) |
| 基剤対照群 | 0 | 5 | 4.0 ± 0.0 | 60 / 60(100) |
| トルナフテート 治療群 | 0.3% | 5 | 0.5 ± 0.0 ⁺⁺ | 15 / 60(25.0) ^{***} |
| | 1.0% | 5 | 0.5 ± 0.0 ⁺⁺ | 2 / 60(3.3) ^{***} |

無処置対照群に対する有意差；⁺⁺ : $p < 0.01$ (U-検定法)

^{***} : $p < 0.001$ (t-検定法)

試験例 6 マウスの実験的急性カンジダ症に対する治療効果

6週令のd d Y系マウスの尾静脈内にCandida albicansの懸濁液 (2.4×10^7 /ml) 0.1 ml / animal を接種した。接種後2時間目と4時間目に化合物を1%ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油生理食塩水に懸濁し、尾静脈内に投与 (0.05 ml / 10 g 体重) した。延命効果を指標に一日一回、死亡状況を観察し、対照群の生存日数中央値に対する治療群の生存日数中央値の比 (T/C) を求めた。その結果を第7表に示す。

第 7 表

| 化合物番号 | 投与量 (mg/kg) | 延命効果 (T/C) |
|------------|----------------|---------------|
| 98 | 6.3 | 4.2 |
| miconazole | 6.3 | 0.4 |
| | 25.0 | 4.0 |

試験例 7 急性毒性値の検討

6-7週令のd d Y系マウスに対する経口及び静脈内投与法による急性毒性を検討した。化合物は、DMFを20%含む5%アラビアゴム水溶液、又は1%ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油生理食塩水に懸濁して投与し、2週間目の生存率からLD₅₀値を求めた。その結果を第8表に示す。

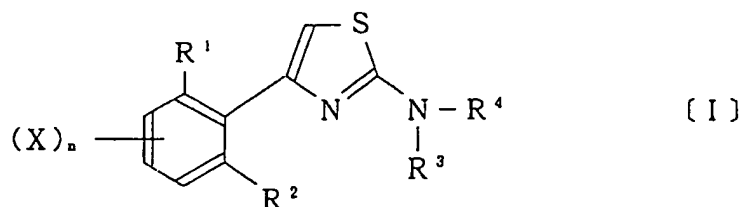
第 8 表

| 化合物番号 | LD ₅₀ 値 (mg/kg) | |
|-------------------------|----------------------------|---------|
| | 経口投与 | 静脈内投与 |
| 98 | > 300 | 200-400 |
| 99 | > 300 | 200-500 |
| miconazole ¹ | 2560 | 116 |

¹ : 文献値

請 求 の 範 囲

1. 一般式〔I〕

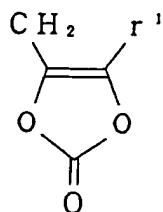


〔式中、 R^1 、 R^2 及び X は同一又は相異なって、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基又は $C_1 - C_6$ アルキルチオ基を表し、 n は 0、1、2 又は 3 を表し、

R^3 は水素原子又はアミノ基の保護基を表し、

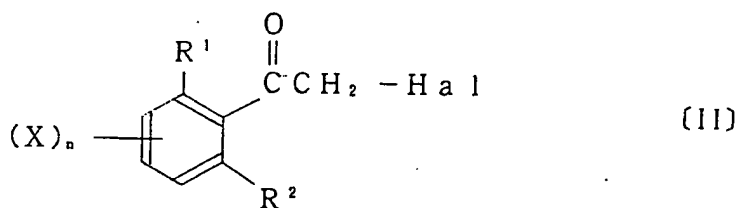
R^4 は { $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_1 - C_6$ アルケニルオキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキニルオキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフォニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基で置換されていてもよいフェノキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいピリジルオキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基} で置換されていてもよいフェニル基、{ $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_1 - C_6$ アルケニルオキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキニルオキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフォニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基で置換されていてもよいフェノキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいピリジルオキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基} で置換されていてもよいピリジル基又は { $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロゲン原子} で置換されていてもよい $C_3 - C_7$ シクロアルキル基を表す} で表されるチアゾール誘導体。

2. R^3 が水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、



(式中、 r^1 は $C_1 - C_6$ アルキル基を表す。)、 $Cr^2 r^3 Or^4$ (式中、 r^2 及び r^3 は同一又は相異なって水素原子または $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、 r^4 は $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ- $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル基を表す。)、 Cor^5 (式中、 r^5 は $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基を表す。)、 $C_1 - C_6$ アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいスルファモイル基である請求項1記載のチアゾール誘導体。

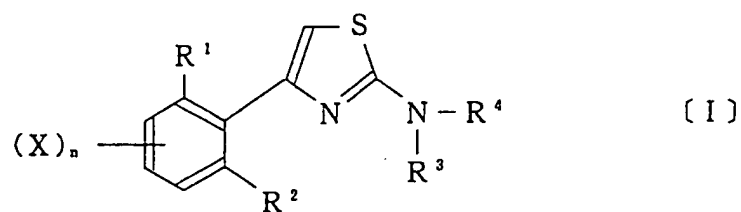
3. 一般式 (II)



〔式中、 R^1 、 R^2 、 X 及び n は前記と同じ意味を表し、 Hal はハロゲン原子を表す〕で表される化合物と一般式 (III)

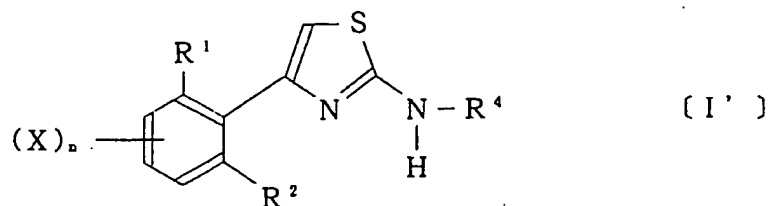


〔式中、 R^3 、 R^4 は前記と同じ意味を表す〕で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式 (I)

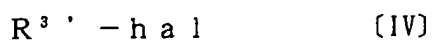


〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 及び n は前記と同じ意味を表す〕で表されるチアゾール誘導体の製法。

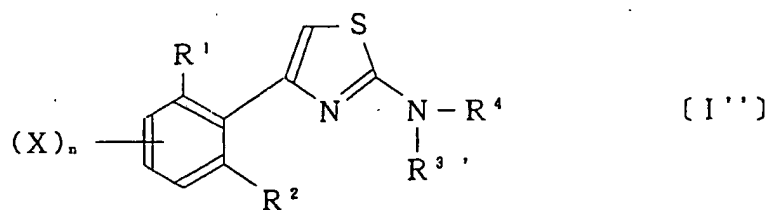
4. 一般式〔I'〕



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X 及び n は前記と同じ意味を表す〕で表される化合物と一般式〔IV〕



〔式中、 $R^{3'}$ はアミノ基の保護基を表し、 hal はハロゲン原子を表す〕で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式〔I''〕



〔式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 X 及び n は前記と同じ意味を表す〕で表されるチアゾール誘導体の製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00926

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁵ C07D277/42, C07D277/44, C07D277/46, C07D277/48, A61K31/425, C07D417/12 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
|---|--|---|
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁵ C07D277/42, C07D277/44, C07D277/46, C07D277/48, A61K31/425, C07D417/12 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X Y | EP, A, 331966 (BAYER AG), September 13, 1989 (13. 09. 89), & DE, A, 38 07232 & JP, A, 1-254669 & US, A, 4968709 | 1-2 3, 4 |
| X Y | J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 No. 3, p. 639-643, (1987), Bramley, Susan E. et al., "Hantzsch thiazole synthesis under acidic conditions : change of regioselectivity" | 1-2 3, 4 |
| A | Indian J. Chem., Sect. B, Vol. 26B, No. 1, p. 88-90, (1987), Ahluwalia, V. K. et al., "Synthesis and antimicrobial and antifungal activities of some new 2-[N-(2'-mercapto-1',3',4'-thiadiazol- 5'-yl)amino]-4-arylthiazole derivatives" | 1-4 |
| A | EP, A, 25413 (CIBA GEIGY AG), | 1-4 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search September 20, 1993 (20. 09. 93) | | Date of mailing of the international search report October 12, 1993 (12. 10. 93) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No. | | Authorized officer Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00926

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | March 18, 1981 (18. 03. 81), & JP, A, 56-81575 & US, A, 4336353 EP, A, 111904 (SHIONOGI KK), June 27, 1984 (27. 06. 84), & JP, A, 59-112978 & US, A, 4535088 | 1-4 |

| | | |
|--|---|--|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl. ⁸ C07D277/42, C07D277/44, C07D277/46, C07D277/48, A61K31/425, C07D417/12 | | |
| B. 調査を行った分野 | | |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl. ⁸ C07D277/42, C07D277/44, C07D277/46, C07D277/48, A61K31/425, C07D417/12 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) | | |
| CAS ONLINE | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X Y | EP, A, 331966 (BAYER AG) 13. 9月, 1989 (13. 09. 89) & DE, A, 3807232 & JP, A, 1-254669 & US, A, 4968709 | 1-2 3, 4 |
| X Y | J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 No 3 p.639-643, (1987), Bramley, Susan E. et. al 「Hantzsch thiazole synthesis under | 1-2 3, 4 |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 20. 09. 93 | | 国際調査報告の発送日 12.10.93 |
| 名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | | 特許庁審査官 (権限のある職員) 佐野 整 博 4 C 9 0 5 1 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 |

C (続き). 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| | acidic conditions : change of regioselectivity] | |
| A | Indian J. Chem., Sect. B, vol. 26B, No 1, p.88-90, (1987), Ahluwalia, V. K. et. al. [Synthesis and antimicrobial and antifungal activities of some new 2-[N-(2'-mercapto-1', 3', 4'-thiadiazol-5'-yl) amino]-4-arylthiazole derivatives] | 1-4 |
| A | EP, A, 25413 (CIBA GEIGY AG) 18. 3月. 1981 (18. 03. 81) & JP, A, 56-81575 & US, A, 4336353 | 1-4 |
| A | EP, A, 111904 (SHIONOGI KK) 27. 6月. 1984 (27. 06. 84) & JP, A, 59-112978 & US, A, 4535088 | 1-4 |